

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN ZUSAMMENHANG
ZWISCHEN LEBERERKRANKUNGEN UND DER
PARODONTITIS MARGINALIS CHRONICA PROGRESSIVA

von

URSULA KUPFFER

—

1965.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554419_0033

Aus der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
(Direktor Prof. Dr. F. Jung)
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN ZUSAMMENHANG
ZWISCHEN LEBERERKRANKUNGEN UND DER
PARODONTITIS MARGINALIS CHRONICA PROGRESSIVA

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

URSULA KUPFFER

aus Herford

MAINZ 1965

Dekan: Prof. Dr.med. K. Thomsen
Referent: Privatdozent Oberarzt Dr. F. Rozeik
Korreferent: Prof. Dr. J. Kluczka
Tag der mündl. Prüfung: 2. Februar 1965

Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst, Mainz
Augustinerstr. 64-66



INHALTSÜBERSICHT

Seite

I. Literarischer Teil

1.	Einleitung	1
2.	Die normale Histologie des Parodontiums	2
3.	Die pathologischen und histo-pathologischen Veränderungen bei den Parodontopathien	4
4.	Die Ätiologie der Parodontopathien unter besonderer Berücksichtigung der endogenen Faktoren	6
5.	Die Physiologie und physiologische Chemie der Leber	9
6.	Die normale Histologie der Leber	11
7.	Die Wirkung des Thioacetamids zur Erzeugung einer Leber- zirrhose bei der Ratte	12
	a. Histochemische Veränderungen	13
	b. Histopathologische Veränderungen	14

II. Eigener Versuch

1.	Versuchsanordnung und Ergebnisse der Vorversuche	15
2.	Versuchsanordnung des Hauptversuches	15
3.	Ergebnisse des Hauptversuches	17
	a. Makroskopische Befunde von Leber und Kieferknochen ..	17
	b. Mikroskopische Befunde von Leber und Femora	17
	α. Histochemischer Befund der Leber	17
	β. Histologischer Befund von Leber und Femora	20
	c. Histo-pathologischer Befund der Ober- und Unterkiefer ..	21

III.	Diskussion	27
------	------------------	----

IV.	Zusammenfassung	29
-----	-----------------------	----

V.	Literaturverzeichnis	31
----	----------------------------	----

I. LITERARISCHER TEIL

1. Einleitung

Neben der Karies gehören die Parodontopathien zu den häufigsten Erkrankungen des Zahnsystems. Diese Erkrankungen des Zahnhalteapparates wurden schon in der vorchristlichen Zeit bei den Völkern des Vorderen Orients, soweit sie auf einer höheren Kulturstufe standen, was eine verfeinerte Lebensweise und Ernährungsweise zur Folge hatte, beobachtet (Greve (12)).

Nach Auffassung von Hippokrates (466-377 v. Chr.) entsteht die "Zahnlockerung durch das Mißverhältnis der Kardinalsäfte, wie Blut und schwarze Galle." Celsus und Galen befaßten sich ebenfalls mit den Parodontopathien (Greve (12)).

Von Paré (1517-1590) wird wie folgt über gelockerte Zähne berichtet: "die Zähne wackeln im zurückgezogenen Zahnfleisch, was man bei alten Leuten sieht." Fauchard (1678-1761), der Leibarzt Ludwig des Fünfzehnten, spricht von einer Art Skorbut (Trefz (30)).

Um die Mitte des vorigen Jahrhunderts wurde das Problem der progressiven Parodontopathien von einer Reihe von Wissenschaftlern aufgegriffen, und es entstanden die verschiedensten Auffassungen über die Ätiologie dieser Erkrankung. Eine Gruppe hielt die örtlichen Faktoren, wie Zahnstein, überhängende Füllungen, Fehlbelastungen (chron. Trauma) usw. für die alleinige Ursache, während auf der anderen Seite Stimmen laut wurden, die den endogenen Einflüssen eine, wenn auch nicht alleinige, so doch entscheidende Rolle einräumten (Euler (6)).

Gins (107) brachte Mikroorganismen der Mundhöhle mit dem Geschehen der Parodontopathien ursächlich in Verbindung. Auf Grund seiner Untersuchungen kam er zu der Auffassung, daß Spirillen die Erreger der Parodontitis seien. Eine Übertragungsmöglichkeit von Mensch zu Mensch hielt er für wahrscheinlich. Diese Auffassung wird jedoch in heutiger Zeit abgelehnt, da keine sicheren Beweise erbracht worden sind, die diese Meinung unterstützen.

Die jetzige Ansicht über die Ätiologie der Parodontopathien dürfte wohl dahin gehen, daß eine besondere Disposition, die Weinberger (33) in einer allgemeinen, konstitutionellen Stützgewebsschwäche sieht, den Boden für diese Erkrankung des Zahnhalteapparates bereitet. Erst dann können ört-

liche Reizfaktoren, die oben bereits erwähnt wurden, eine progressive Parodontopathie auslösen.

Ergebnisse klinischer Untersuchungen über eine Abhängigkeit zwischen Erkrankungen des Parodontiums und Hepatopathien sind in der Literatur niedergelegt. Näheres siehe in Kapitel: "Die Ätiologie der Parodontopathien unter besonderer Berücksichtigung der endogenen Faktoren."

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Aufgabe, auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen einen ätiologischen Zusammenhang zwischen Veränderungen des Parodontiums und gestörter Funktion der Leber zu finden. Durch perorale Verabreichung von Thioacetamid an gesunde Wistar-Ratten wurde ein chemisch-toxischer Leberschaden gesetzt. Die Tiere wurden nach entsprechender Versuchsdauer getötet und die Leber, die Kiefer und die Femora der makroskopischen und histo-pathologischen Untersuchung zugeführt.

2. Die normale Histologie des Parodontiums

Zunächst soll die normale Histologie des Parodontiums in Anlehnung an die Ausführungen von Meyer (23) beschrieben werden.

Unter dem Parodontium, dem Zahnhalteapparat, versteht man die funktionelle Einheit von Wurzelzement, dem Geflecht der Sharpeyschen Fasern und dem Alveolarknochen.

Bei der Zahnentwicklung wächst nach Ausbildung der Krone ein Epithelschlauch, die Hertwigsche Epithelscheide, in die Tiefe, um die Wurzel zu präformieren. An der Innenwand der Epithelscheide wird von den Odontoblasten das Dentin angebaut, bis der notwendige Wurzelumfang erreicht ist. Nach beendeter Entwicklung der Wurzel löst sich die Hertwigsche Epithelscheide, am Zahnhals beginnend, und zerfällt in die Mallassezschen Epithelreste, die im Periodontium liegen bleiben. Gleichzeitig lagern sich, dem Zahnsäckchen entstammende Bindegewebszellen, die Zementoblasten, von außen an den bereits in Bildung begriffenen Dentinmantel an und scheiden das zellfreie Zement ab. Im apikalen Teil der Wurzel und an den Bifurkationsstellen mehrwurzeliger Zähne wird zusätzlich zellhaltiges Zement abgelagert. Gleichzeitig mit den Zementoblasten treten Fasern des Zahnsäckchens an die Wurzeloberfläche heran. Sie werden zu Bündeln zusammengefaßt und in der Zementoberfläche verankert. Die Verankerung erfolgt an ihrem anderen Ende in dem der Zementoberfläche gegenüberliegenden Alveolarknochen.

Das Zement ist dem Knochen sehr ähnlich. Es ist verkalkte Grundsubstanz.

Die Sharpeyschen Fasern, die Verbindung zwischen Zahn und Alveole, sind fibröse Bindegewebe von kollagenem Charakter. Sie sind zu Bündeln zusammengefaßt. Die Anordnung und der Verlauf der einzelnen Faserbündel variiert entsprechend der funktionellen Beanspruchung in den verschiedenen Abschnitten der Wurzel.

Die Ernährung der Periodontalfasern erfolgt in der Hauptsache von arteriellen Gefäßen, die von lateral an den Zahn herantreten. Ein weiterer Zufluß kommt aus den Gefäßen, die zum Foramen apicale führen und vom Zahnfleisch her.

Am Alveolarknochen sind die Sharpeyschen Fasern in die Compacta, die die Alveole in dünner Lage auskleidet, eingelagert. Die Interdental- und Inter-radikarsepten sind, wie der Alveolarknochen überhaupt, aus spongiossem Knochen aufgebaut, dessen Spongiosabälkchen entsprechend der funktionell-dynamischen Beanspruchung angeordnet sind. Der durch primäre Ossifikation entstandene Faserknochen wird später durch Schalenknochen ersetzt.

Das Parodontium wird zur Mundhöhle hin von Zahnfleisch bedeckt. Man bezeichnet die der Mundhöhle zugewandte Epithelschicht im Bereich der marginalen Gingiva als das äußere Saumepithel; dieses geht in das innere Saumepithel über, das der Wurzeloberfläche nahe dem Zahnhals zugewandt ist. Sowohl inneres wie äußeres Saumepithel ist fest mit dem bindegewebigen Anteil des Zahnfleisches verbunden.

Göttlieb (11) sagt, daß die Zahnkrone im cervikalen Drittel noch vom Zahnfleisch bedeckt ist, wenn der Zahn die Occlusionsebene schon erreicht hat. Es besteht eine organische Verbindung zwischen Zahnoberfläche und dem bis zur Schmelz-Zementgrenze reichenden Epithelansatz, d.h. das vereinigte Schmelzepithel geht lückenlos in das Mundhöhlenepithel über.

Durch eigene histologische Befunde konnte Häupl (16) diese Tatsache bestätigen. Das Epithel setzt unter Bildung einer Umschlagfalte am Zahn an. Dadurch entsteht die physiologische Zahnfleischfurche. Nach Gottlieb (11) jedoch ist der Stand der physiologischen Zahnfleischfurche kein Dauerzustand. Die Verlagerung cervicalwärts ist "ein normaler kontinuierlicher Vorgang". Dieser Auffassung widersprechen viele Autoren, wie Weski, Häupl, Lang u. a. Für sie ist der Grund des "Taschenbodens" im cervikalen Drittel ein "definitiver Zustand". Die Loslösung des inneren Saumepithels vom Schmelz ist immer ein pathologischer Vorgang (Häupl (16)).

3. Die histo-pathologischen Veränderungen bei den Parodontopathien

Der Epithelansatz ist der Ausgangspunkt bei der Betrachtung der pathologischen Veränderungen des Zahnhalteapparates.

Die anatomische Beschaffenheit des Epithelansatzes bewirkt, daß sehr selten eine entzündungsfreie Gingiva gefunden wird. Selbst bei einem entzündungsfreien Zahnfleischsaum lassen sich meistens mikroskopische Zellinfiltrate nachweisen. Im Epithel sind Rundzellen zu finden, und das subepitheliale Bindegewebe ist, besonders um die Gefäße herum, von entzündlichen Rundzellinfiltraten durchsetzt (8). Fröhlich (8) betont, beim Menschen so gut wie niemals das subepitheliale Bindegewebe frei von Zellinfiltraten gefunden zu haben. Ungenügende "Friktion" der Epitheloberfläche beim Kauakt bewirke die Auflockerung des Epithels. Die Folge davon sei eine stärkere, entzündliche Infiltration des darunter liegenden Bindegewebes. Exogene Faktoren, wie Beläge, Zahnstein, überstehende Füllungen, führen zur Läsion des Epithels. Die mangelhafte Blutversorgung, besonders der Interdentalpapille mit ihren Endkapillaren, stelle eine schlechte Reaktionslage dar.

Die Entzündung breitet sich zunächst in den Gefäßlücken zwischen den supra-alveolären Periodontalfasern aus, so daß diese allmählich vom Zement gelöst werden. Die Gewebsauflockerung und der mit der Entzündung gesetzte Reiz rufen eine vermehrte Proliferationsfähigkeit hervor; das Epithel wuchert am Zement entlang in die Tiefe. So kommt es zur Ausbildung der pathologischen Zahnfleischtasche. Fröhlich (8) ist der Auffassung, daß allerdings nicht nur die vermehrte Proliferationsfähigkeit des Epithels zum Tiefenwachstum führt, sondern die "physiologische Widerstandskraft" des Bindegewebes hat ebenfalls abgenommen.

Gottlieb (11) sieht als Ursache für das Epitheltiefenwachstum eine Abnahme der Vitalität des Zementes bis zur Nekrose an. Häupl (16) jedoch u. a. lehnen diese Auffassung mit der Begründung ab, daß sich ja das gleiche pathologische Geschehen auch an anderen Stellen des Organismus abspiele. Fröhlich (8) meint, daß viel häufiger Knochenveränderungen zu finden seien, als es sich im klinischen Bild offenbare. Diese Wirkung entzündlicher Vorgänge auf den Alveolarknochen erklärt er durch die Gefäßversorgung des Parodontiums, die zum größten Teil vom Knochen her geschieht. Die Entzündung der Sharpeyschen Fasern hat eine Hyperaemie zur Folge. Diese wiederum bewirkt eine Steigerung des Blutdruckes im Knochen. Die im starren Knochengewebe liegenden Gefäße vermögen nicht, den erhöhten Druck durch Erwei-

terung auszugleichen. Es kommt zur Stauung in den Arteriolen und Präkapillaren, damit zu mangelnder arterieller Versorgung mit Gewebsschädigung und osteoklastischem Abbau.

Es gibt aber auch Schwundformen, bei denen der Knochenabbau vonstatten geht, ohne daß entzündliche Erscheinungen, jedenfalls anfangs nicht, nachweisbar sind. Hier sei auf die Involutionsparodontose, wie Parma (25) folgendes Krankheitsbild bezeichnet und beschreibt, hingewiesen. Die Involutionsparodontose ist ursprünglich nichts anderes als der physiologische Abbau des Alveolarknochens, der auf die Funktion abgestimmt ist. Jedoch kommt es hier nicht zu kompensatorischen Gegenregulationen, wie z.B. Abrasion der Höcker, oder zum Abschleifen der Approximalflächen der Zähne. Damit entsteht eine Übersteigerung der funktionellen Belastung und damit wiederum die schnellere Involution des Zahnhalteapparates.

Die entzündlichen Erscheinungen, auch am Rand des Zahnfleisches fehlen hier ganz. Die Gingiva ist retrahiert. Besonders an der Papille ist dieses Symptom zu erkennen durch das Freiliegen der Interproximalräume. Die Schleimhaut zieht sich in demselben Maße zurück, wie der Knochen schwindet. Daher verschiebt sich der Epithelansatz ohne Taschenbildung immer mehr wurzelwärts. Nach Parmas (25) Ausführungen nimmt die Festigkeit der Parodontalfasern bei der Involutionsparodontose ab, wodurch die Widerstandskraft des Parodontiums gemindert wird und gegen an und für sich normalfunktionelle Inanspruchnahme, bereits auf physiologische Belastungen, mit vermehrtem Knochenabbau antwortet.

Hat der Knochenabbau und die Retraktion der Gingiva ein bestimmtes Ausmaß erreicht, so kann es auch hier zu entzündlichen Erscheinungen kommen. Fröhlich (8) sieht zwischen Atrophie und entzündlichem Knochenabbau folgende Zusammenhänge:

1. Es kommt durch die Atrophie zur Verlängerung der klinischen Krone. Das Parodontium ist der erhöhten Belastung nicht gewachsen und antwortet auf den Reiz mit entzündlichen Vorgängen.
2. Bei der Taschenbildung durch nicht gleichmäßigen Abbau von Knochen und Weichteilen kann sich eine rarefizierende Ostitis des Knochens entwickeln.
3. Bei freiliegenden Bifurkationsstellen mehrwurzeliger Zähne kommt es zur Retention von Speiseresten. Bakterien usw., die wiederum eine Epithelschädigung hervorrufen, die zur Entzündung führt.

4. Die Ätiologie der Parodontopathien unter besonderer Berücksichtigung der endogenen Faktoren

Mit der Ätiologie der progressiven Parodontopathien haben sich viele Autoren beschäftigt, und die verschiedensten Ursachen sind zur Klärung dieser Frage herangezogen worden.

Nach Beyeler (1) lassen sich drei Ursachengruppen zusammenfassen:

1. Die exogenen Faktoren,
2. die endogenen Faktoren und
3. die allgemeinen und lokalen Resistenzfaktoren.

Die exogenen Faktoren sollen hier nur ganz kurz angeschnitten werden. Besondere Bedeutung wird den Belägen, dem sub- und supragingivalen Zahnstein zugeschrieben. Schlechtsitzende Kronen und überhängende Füllungen üben einen dauernden Reiz auf die marginale Gingiva aus. Auch auf Stellungsanomalien, die Störungen in der Artikulation zur Folge haben, auf partiellen Zahnverlust, besonders im Molarenbereich, und der damit verbundenen Bißsenkung, wird von vielen Autoren hingewiesen (Beyeler (1), Kluczka (21) u.a.). Das Knirschen und Pressen, welches meistens endogen gesteuert wird, wirkt sich schädigend auf das Parodontium aus (Kluczka (21)).

Alle diese Einwirkungen können aber nur eine Erkrankung des Zahnbettes auslösen, so hat Harndt (15) es ausgedrückt, "wenn eine Bereitschaft, wenn eine angeborene oder auch erst erworbene pathologische Organdisposition, die parodontale Schwäche, vorhanden ist". Dieser Auffassung, daß es sich stets um eine primäre Minderwertigkeit des Mesenchyms handle, schließen sich Beyeler (1), Kluczka (21), Parma (25) u.a. an.

Eine besondere Bedeutung in der Ätiologie der Parodontopathien haben viele Autoren der Dysfunktion endokriner Drüsen zugeschrieben. Besonders umfangreich sind die Beobachtungen beim Diabetes mellitus. Hägler (14) fand sogar schon bei jugendlichen Diabetikern unter 20 Jahren einen erheblichen Knochenabbau am Alveolarfortsatz. Heyden (18) schreibt, daß die Erkrankungsform um so heftiger auftritt, je früher der Kohlehydratstoffwechsel gestört ist. Kluczka (21) bemerkt, daß die entzündliche Form der Parodontopathien vorherrschend ist.

Der abwegigen Funktion der Keimdrüsen wird auch eine Bedeutung bei der Ursachenforschung der Parodontopathien beigemessen. Muhlemann (24) kommt anhand seiner Untersuchungen bei Frauen zu der Auffassung, daß den Östrogenen eine Hauptrolle bei der Genese sexualhormonaler Parodontopathien zu-

kommt. Eine kurzdauernde Follikelhormonwirkung führt zu einer Störung der Epithelausreifung, eine langdauernde Zufuhr verursacht vaskuläre und bindegewebige Proliferationserscheinungen am marginalen Zahnfleisch.

Trotz einiger Beweise für die Abhängigkeit zwischen Dysfunktion einzelner Inkretdrüsen und Parodontopathien kann eine Drüse allein nicht für das krankhafte Geschehen am Parodontium verantwortlich gemacht werden. Nach Hoff (20) u. a. besteht eine Abhängigkeit der Inkretdrüsen untereinander bei der Regulation vegetativer Vorgänge. Bei langdauernden Störungen eines Inkretorgans versucht der Organismus, die Ausfallserscheinungen durch die Einwirkung des Hormons eines anderen zu kompensieren. Ebenfalls ist die Funktion aller Hormondrüsen mit der der Hypophyse als übergeordnetem inkretorischem Zentrum gekoppelt. Durch die Absonderung der adenotropen Hormone vermag sie den Ablauf jeder einzelnen Inkretdrüse zu regeln, jedoch wird sie wiederum rückwirkend von diesen beeinflusst.

Eine besondere Bedeutung im Stoffwechselgeschehen des Organismus hat die Leber. In der Literatur wird mehrfach über klinische Beobachtungen berichtet, die Rückschlüsse auf das krankhafte Geschehen am Parodontium bei gleichzeitig bestehendem Leberschaden zulassen.

Gehlhaus (9) fand bei 6 Hepatitisfällen drei mit einer Parodontitis chronica progressiva, die übrigen drei Patienten wiesen normale parodontale Verhältnisse auf. Im russischen Schrifttum wird von Volinski, Kisseleva, Jankelewitsch und Ulitzkaja (31) hervorgehoben, daß bei Patienten mit Lebererkrankungen häufig chronische, entzündliche Erscheinungen in der Mundhöhle festgestellt worden sind. Die Funktionsprüfungen der Leber seien nicht sehr von der Norm abgewichen; jedoch sei das klinische Erscheinungsbild der Lebererkrankung und die Alteration am Parodontium eindrucksvoller gewesen.

Boenheim (2) hat bei 13 an Parodontose erkrankten Patienten in fünf Fällen nach Laevulosebelastung eine pathologisch-hyperglykämische Kurve beobachten können. Er spricht dabei von einem häufigen Zusammentreffen von Parodontopathien und Leberfunktionsstörungen und ist der Ansicht, daß erstere auf der Basis der durch den Leberschaden hervorgerufenen Stoffwechselstörung zustande käme.

Breuer (3) hat an 30 Patienten, die an Parodontose erkrankt waren, ebenfalls die Blutzuckerkurve nach Belastung mit Laevulose beobachtet. Jedoch zeigten hier nur vier Patienten von der Norm abweichende Befunde. Seine

im Gegensatz zu Boenheim stehenden Resultate erklärt er damit, daß es sich bei letzteren um die Befunde von Krankenhauspatienten handele, die durch die verschiedenen inneren Erkrankungen einen sekundären Leberschaden haben könnten.

Destro (5) untersuchte 14 Fälle mit Parodontitis marginalis chronica, die gleichzeitig einen Leberschaden hatten. In einem Fall handelte es sich um eine Cholecystitis. Darunter waren auch fünf Jugendliche. Hier konnten durch Lebertherapie gute und schnelle Heilerfolge erzielt werden, die sich jedoch, wie Destro sagt, nicht verallgemeinern lassen. Die Ätiologie dreier Fälle bleibe "dunkel". Sechs Patienten hatten ein verwahrlostes Gebiß, so daß hier keine Rückschlüsse zu ziehen seien.

Held (17) untersuchte 108 Patienten, die an Parodontopathien erkrankt waren. Außer der Gebißuntersuchung wurde eine allgemeine Anamnese und eine Überprüfung des Allgemeinzustandes durchgeführt. Nur bei 13 Patienten waren laut Anamnese und Allgemeinzustand keine Besonderheiten festzustellen. Bei den restlichen 95 Patienten wurden die verschiedensten Krankheiten ermittelt. Bei 43 Patienten wurden Leberfunktionsstörungen nachgewiesen. Sie kamen am häufigsten vor. An zweiter Stelle rangierten die Erkrankungen des Magen- und Darmtraktes. Held (17) erörtert die Frage, ob für die vorhandene Erkrankung des Zahnhalteapparates die Leberstörung direkt verantwortlich gemacht werden kann. Aus diesem Grunde wurden die Patienten mit vollständigem und unvollständigem Gebiß und einem Leberschaden den Patienten mit vollständigem und unvollständigem Gebiß ohne Leberstörung gegenübergestellt. Hier hat sich gezeigt, daß das Auftreten von Parodontopathien bei vollständigem Gebiß und Leberleiden höher ist (30%) als Parodontopathien bei vollständigem Gebiß ohne Leberleiden (15%). Ein Hinzutreten von Lebererkrankungen zu Parodontopathien ist nach Helds (17) Auffassung nicht ausgeschlossen, jedoch haben lokale mechanische Störungen bei letzteren dann die ausschlaggebende Rolle. "Man darf daher annehmen, daß die funktionellen Leberstörungen einen partiellen ätiologischen Faktor für die Parodontolyse darstellen. Doch sind sie nicht die einzigen, da in kaum 40% der Parodontolysefälle Lebererkrankungen vorgefunden werden" (Held (17)).

Hulin (19) fand bei seinen Untersuchungen bei Patienten mit Parodontopathien in 100% der Fälle eine Hepatomegalie und in 80% eine Störung des Eiweißabbaues.

Hulin (19) hat sich besonders intensiv mit dem Problem befaßt, ob Leberleiden und Parodontopathien einen ätiologischen Zusammenhang haben. Er

untersuchte 300 Patienten, die neben einer Parodontopathie Störungen im Allgemeinbefunden hatten, wie z.B. Verstopfung, Blähungen, Durchfälle, Rheuma, Migräne und Regelstörungen. Hulin sieht als Grundlage für alle diese pathologischen Erscheinungen eine Insuffizienz der Leber an, die verschiedene Ursachen haben kann. Mangel an körperlicher Bewegung z.B. oder Überernährung führen zu einer Überbelastung der Leber mit Fett, Eiweiß usw. Sie kann ihre Funktion nicht mehr optimal erfüllen. Die Eiweißkörper werden nicht mehr zu Aminosäuren abgebaut. Als Polypeptide gehen sie in die Blutbahn über und als sensibilisierend wirkende Antigene allergisieren sie den Körper endogen. Mit Hilfe von Histiozyten ist der Organismus bestrebt, diese Eiweißkörper zu entfernen. Diese Wanderzellen treten an inneren und äußeren Körperoberflächen aus. Mit den Worten von Trefz (29) sei dieser Vorgang erläutert: "Diese Ausscheidung geschieht an besonders dafür geeigneten Stellen und es entstehen Asthma, Heuschnupfen, Ekzeme usw. und auch die Parodontose. Denn bei Ausscheidung der Polypeptide durch die Zahnfleischtonsille entstehen in der Mundhöhle neue Reize durch das Zusammentreffen der endogenen Eiweißkörper mit den exogenen, die als Speisereste, Detritusmassen an den Zahnhälsen bei entsprechender lokaler Disposition zur Entstehung der Erkrankung Anlaß geben."

5. Die Physiologie und physiologische Chemie der Leber

Um die Bedeutung der Leber im Organismus herauszustellen, soll nach den Ausführungen von Fischer (7) über ihre Physiologie und physiologische Chemie kurz berichtet werden. Alle Stoffe, die vom Darm aufgenommen und später in die Gewebe eingelagert werden sollen, müssen die Leber passieren, ehe sie in die Blutbahn gelangen. Die Leber reguliert den Zustrom der Nährstoffe und baut körperfremde Stoffe um. Sie gibt in den Darm die Galle ab und sezerniert ins Blut die Produkte des Stoffwechsels, wovon die Glucose an erster Stelle steht.

Glucose wird von Glykogen in der Leber gespeichert. Die Glucose ist ein Monosaccharid. Das Glykogen besteht aus vielen vereinten Glucosemolekülen in Glykosidbindung. Aufbau (Glykogenese) und Abbau (Glykogenolyse) finden in Leber und Muskulatur statt. Nur in der Leber wird Glykogen aus Eiweiß und Glycerin (Glykoneogenese) gebildet.

Der Auf- und Abbau des Glykogens wird von vielen fermentativen und hormonalen Faktoren beeinflusst, wobei z.B. das ACTH oder die Glucokorti-

coide den Gehalt erhöhen, Adrenalin und Thyroxin den Gehalt an Glykogen in der Leber senken.

Beim Ablauf der fermentativen Prozesse spielen Elektrolyte eine Rolle. Das K-Ion soll die Glykogenese, das Na-Ion die Glykogenolyse fördern. Das Elektrolytverhältnis wird von den NNR-Hormonen gesteuert, und fermentative Prozesse werden auf diesem Wege reguliert.

Im Fettstoffwechsel nimmt die Leber auch eine hervorragende Stellung ein. Mit Hilfe der β -Oxydation werden die Fettsäuren bis zum Endprodukt Acetessigsäure abgebaut. Jedoch geschieht letzteres extrahepatisch. Der Fettgehalt der Leber wird auf 20 - 30% der Trockensubstanz veranschlagt. Davon sind 10-15% Struktur lipide (Cholesterin und Phosphatide).

Das Cholesterin ist ein wichtiger Bestandteil des Organismus. Es nimmt am Aufbau des Zell- und Nervengewebes teil und ist die Grundlage für die Bildung von Gallensäuren und einiger Steroidhormone. Die Leber bildet das Cholesterin aus Essigsäure. Sie ist gleichfalls für den Cholesterinblutspiegel verantwortlich. Diese Regulationen werden auch von Stoffwechselhormonen gesteuert.

Eine lebenswichtige Rolle hat die Leber im Eiweißstoffwechsel. Die aus dem Darm resorbierten und die aus dem Gewebe eiweiß entstanden Aminosäuren werden zum großen Teil in der Leber um- und abgebaut. Die erste Stufe des Eiweißabbaues, die Desaminierung und die Transaminierung (Eiweißumbau) finden in der Leber statt.

Die Harnstoffsynthese läuft ebenfalls in der Leber ab. Mit Hilfe von Arginase wird über den Ornithincyklus Harnstoff gebildet.

Bei der Bildung der Plasmaeiweißkörper spielt die Leber eine entscheidende Rolle. Fischer (7) berichtet anhand einiger Tierversuche anderer Autoren, daß die γ -Globuline wahrscheinlich im extrahepatischen RES gebildet werden, während die α -Globuline und Albumine in der Leber synthetisiert werden. Er macht jedoch die Einschränkung, daß hier ein Einblick in die Eiweißsynthese gesunder Tiere getan worden ist und die Ergebnisse unter Vorbehalt betrachtet werden müssen. Die Leber ist mit Sicherheit Bildner des Prothrombins.

Der Abbau der Steroidhormone und einiger anderer Hormone erfolgt durch Konjugation an Schwefel- und Glucuronsäure oder aber auch durch oxydativen Abbau. Der Blutfarbstoff wird über das Verdoglobulin und Biliverdin zu dem in der Leber reduzierten Bilirubin abgebaut.

Die oft beschriebene Entgiftungsfunktion der Leber lehnt Fischer (7) mit

folgenden Beweisen ab: "Das Toxin des Bacterium botulinus z.B. vermag die Leber ebensowenig zu entgiften wie das Strychnin usw.; Stoffe, wie das Cholechizin werden sogar erst durch die Passage der Leber (Oxydation) toxisch."

Diese Entgiftungsfunktion ist mehr im Sinne von Mathis (22) aufzufassen. Als sogenannte "proteopektische Funktion", in der die Leber vom Darm kommende Eiweißkörper, die Antigencharakter haben, umbaut und somit einer Sensibilisierung des Organismus und der damit verbundenen Allergie vorbaut.

Als Exkretorgan scheidet die Leber mit der Galle viele Schlackenstoffe des Organismus aus, die nicht mit dem Harn entfernt werden. Allerdings sind wohl nicht alle mit der Galle ausgeschiedenen Produkte als Exkrete aufzufassen. Experimentelle und klinische Ergebnisse sprechen für die Annahme, daß die Gallensäure bei der Verdauung und Resorption von Fetten und fettlöslichen Vitaminen eine physiologische Aufgabe haben (Fischer (7)).

6. Die normale Histologie der Leber

Die normale Histologie der Leber soll nach den Ausführungen von Watzka (32) erläutert werden.

Bei den Leberläppchen muß die Betrachtung des normalen morphologischen Aufbaues begonnen werden. Es wird von Leberzellbalken und Blutkapillaren gebildet, die nach der Vena centralis zu konvergieren. Diese typische Läppchenstruktur ist gegeben durch den Verlauf der Kapillaren. Nur beim Schwein sind die einzelnen Läppchen durch bindegewebige Septen getrennt, während beim Menschen und auch bei der Ratte sich nur in den Glissonschen Dreiecken Bindegewebe befindet, an der Stelle, wo die Acini zusammenstoßen.

Die Pfortader führt der Leber das Blut aus dem Darm zu. Zwischen den Läppchen verzweigt sie sich in kleinere Gefäße, die Venae interlobulares. Diese ziehen, vom Rande herkommend, jetzt als Kapillaren radiär der Vena centralis zu. Sie mündet wiederum an der Basis der Acini in die Vena sublobularis, die dann als Vena hepatica das Blut aus der Leber abführt. Die Arteria hepatica verzweigt sich mit den Pfortaderästen zwischen den Leberläppchen, um interlobulär in Kapillaren überzugehen. Sie mündet in die Venae interlobulares oder anastomosiert mit den Kapillaren der Venae interlobulares am Rande der Acini. Die Pfortaderäste erhalten dadurch in der Le-

ber einen zweiten Zufluß. In den periportalen Feldern sind Venae interlobulares, die Äste der Arteria hepatica und die Gallengänge immer gemeinsam zu finden, während die Vena sublobularis immer allein anzu treffen ist.

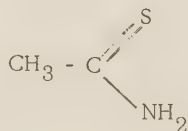
Die Hepatocyten sind polygonal und etwa 20μ groß. Sie sind zwischen "dem Kapillarnetz in Balken und Platten zu einem dreidimensionalen Netzwerk angeordnet". Der Zelleib enthält viele Mitochondrien und Körnchen, Glykogen, Eiweiß sowie Pigmente. Die Zellkerne sind von kugelförmiger Gestalt. Ungefähr 20% der Zellen haben zwei Kerne, diese wiederum enthalten ein oder zwei Kernkörperchen. An der Peripherie der Läppchen befinden sich kleinere und dunklere Leberzellen, die innige Verbindung mit den Kapillaren haben. Sie sind weniger am Stoffwechsel beteiligt und weniger differenziert. Aus ihnen gehen wahrscheinlich die Regenerate der Leber hervor.

Fischer (7) schreibt, daß das Cytoplasma unter physiologischen Verhältnissen eine basophile Färbung zeigt, welche auf das Vorhandensein von Ribonukleinsäure zurückzuführen sei. Die Kerne enthalten hauptsächlich Desoxyribonukleinsäure. Der Gehalt an RNS ist bei pathologischen Zuständen stark verändert. Bei Hepatitis und im akuten Stadium der Zirrhose ist die Basophilie verschwunden. Dagegen läßt sich ein basophiles Cytoplasma in den Kupffer-schen Sternzellen nachweisen. Da angenommen wird, daß das Vorhandensein von RNS ein Zeichen der Eiweißsynthese ist, kann es möglich sein, daß bei pathologischen Verhältnissen die Eiweißsynthese gestört ist und die Kupffer-schen Sternzellen aphysiologisches Eiweiß bilden. Im Protoplasma der Hepatocyten können Glykogen, Fett, Vitamine und Oxydationsfermente nachgewiesen werden.

7. Die Wirkung des Thioacetamids zur Erzeugung einer Leberzirrhose bei der Ratte

Zur Erzeugung einer Leberzirrhose bei der Ratte wurde in vielen Untersuchungen das Thioacetamid (TAA) angewandt.

Das TAA wird als Konservierungsmittel für Citrusfrüchte verwendet. Es ist eine weiße, kristalline Substanz und hat folgende chemische Struktur:



Durch Verfütterung an Ratten verursacht es pathologische Veränderungen an der Leber. Zunächst entstehen reversible Vorgänge an der Leberzelle, wie Erhöhung des Volumens der Zellkerne, Nucleoli und des Cytoplasmas; in manchen Fällen Nekrose in den Acini. Bei chronischer Vergiftung setzt Proliferation der Gallengänge ein, und es kommt später zu einer Leberzirrhose. Der Entstehungsmechanismus über die histochemischen Veränderungen bis zur Ausbildung der Leberzirrhose hat weitgehende Ähnlichkeit mit der menschlichen Laennec'schen Leberzirrhose (Brodehl (4), Sachs und Mitarbeiter (28)).

Das TAA hat eine besondere Affinität zur Leber. Sachs, Bäumer und Menkhaus (28) konnten keine Veränderungen in Niere und Nebenniere feststellen. Rüttner, Rondez und Gassmann (26) sprechen von geringer Anreicherung von TAA in der Schilddrüse und Nebenniere. Brodehl (4) beobachtete bei eigenen Versuchen bei Gabe von 1%iger Lösung i.p. in einer Dosis von 20-50 mg/kg Körpergewicht Hyperplasien im Reticulum der Milz; im Herzmuskel Infiltrationsfelder. Oral bei Ratten angewandt, ist das TAA ausgesprochen hepatotrop, und hier hat es eine besondere Affinität zum Kern und Protoplasma der Zelle (Sachs, Bäumer und Menkhaus (28)).

a. Histochemische Veränderungen

Die Leberschädigung durch das TAA beginnt zunächst mit einer Störung des Leberstoffwechsels. Diese läßt sich histochemisch nachweisen an Stoffen, wie Glykogen, Fett und alkalische und saure Phosphatase. Sachs (28) und Mitarbeiter haben beobachtet, daß nach einmaliger Fütterung von TAA im Lappchenzentrum die Parenchymzellen zugrunde gehen und sich eine zentrale Nekrose ausbildet. Auch Brodehl (4) sowie Gupta (13) haben in eigenen Versuchen die gleiche Feststellung gemacht. Die Nekrose nimmt etwa die Hälfte des Leberlappchens ein. Die erhalten gebliebenen Leberzellen weisen in Zentrumnähe pyknotische Zellkerne auf und haben dichtes, strukturloses Protoplasma, welches sich eosinophil anfärben läßt. Die Kupffer'schen Sternzellen sind nicht davon betroffen (Brodehl (4)). Der Nukleolus ist vergrößert und scheint, im Gegensatz zum Cytoplasma, RNS angereichert zu haben, was Rüttner und Mitarbeiter (26) nachgewiesen haben. Sie stellten jedoch nur in einigen Fällen geringfügige Nekrobiose um die Zentralvene fest, die aber wieder verschwand. Die Verfasser sind der Meinung, daß unter TAA-Wirkung eine eindeutige Konzentrierung von RNS im Nukleolus stattfindet, dieses jedoch nicht unbedingt ein Zeichen eines praenekrotischen Zustandes sei.

Deutlich ist der Schwund des Glykogengehaltes in den Leberläppchen. Die peripheren Zonen zeigen normalen Gehalt an Glykogen, während zentral kein Glykogen nachweisbar ist (Rüttner, Rondez und Gassmann (26)).

Nach Sachs, Bäumer und Menkhaus (28) ist die glykogenfreie Zone deutlich größer als die der zentralen Nekrose. Bei längerer Giftwirkung fehlt Glykogen auch in der Peripherie. Bei Verabreichung des TAA über sehr lange Zeit ist hier jedoch wieder Glykogen zu finden.

Die Verfettung der Leber ist gleich nach der ersten Giftgabe festzustellen, wie ebenfalls Sachs und Mitarbeiter (28) berichten. Sie nimmt aber schnell bei anhaltendem Versuch ab, um dann nur noch als fettiges Pigment im Zentrum zu erscheinen. Auf Grund ihrer Beobachtungen vermuten Rüttner und Mitarbeiter (26) u. a. eine allmähliche Gewöhnung des Lebergewebes an das TAA. Damit erkläre sich, so meinen Rüttner, Rondez und Gassmann (26) die in späterem Stadium stattfindende Proliferationstendenz.

b. Histo-pathologische Veränderungen

Zwischen dem 20. und 30. Tag sind die frühzirrhotischen Veränderungen am deutlichsten zu erfassen. Zelluläre Proliferationen beginnen perizentral. Sie führen zur Bildung "kleinzelliger tubulärer Formationen", die zunächst eine gewisse morphologische Ähnlichkeit mit den Leberzellen aufweisen. Später zeigen sie Tendenz zur Tubulusbildung. Sie verlieren ihre Leberzellähnlichkeit und nehmen das Aussehen echter Gallengangsproliferationen an. Jedoch sind die Proliferate hepatozellulärer Herkunft und breiten sich um das Zentralvenensystem aus, wo die Zellen am stärksten geschädigt sind. Nach der sechsten Woche etwa bildet sich ein Teil der Proliferate zurück. Andere wuchern weiter und bilden "cholangiomatöse Felder", mit starker Kollagenfaserbildung. In die zunächst nur aus Proliferaten bestehenden Septen wandern Bindegewebszellen und Phagozyten ein (Rüttner, Rondez und Gassmann (26)).

Sachs, Bäumer und Menkhaus (28) beobachteten traubenförmig angeordnete Zellen, die sie als erste Zeichen zum Übergang zur Zirrhose bezeichnen. Echte Leberzellregenerate werden von Rüttner und Mitarbeitern (26) beschrieben, die von weniger geschädigten Leberzellen ausgehen.

Makroskopisch hat die Leber nach Brodehl (5) zunächst eine fahlgelbe blasse Farbe und glatte Oberfläche. Jedoch zeigt sie später eine feine Granulierung, um dann ein grobknotiges Aussehen zu erlangen. Auch Rüttner und Mitarbeiter (26) bestätigen die knotige Vergrößerung der Leber.

II. EIGENER VERSUCH

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, sollte bei einer künstlich durch Thioacetamid erzeugten Leberparenchymschädigung bei Wistar-Ratten nach gleichzeitig auftretenden Parodontopathien gesucht werden und eventuell ein ursächlicher Zusammenhang beleuchtet werden.

Um die Dosis des Thioacetamids zu ermitteln, die notwendig ist, um eine Leberparenchymschädigung mit nachfolgender Leberzirrhose zu erzeugen, wurden Vorversuche durchgeführt.

1. Versuchsanordnung und Ergebnisse der Vorversuche

Zur Durchführung der Vorversuche wurden 12 männliche und weibliche Tiere als Versuchstiere (Gruppe I) und 10 männliche und weibliche Ratten zur Kontrolle (Gruppe II) ausgewählt.

Das Thioacetamid wurde dem Futter beigemischt. Zunächst wurde mit 60 mg Thioacetamid auf 100 g Grundfutter begonnen, um dann allmählich auf 150 mg% zu erhöhen. Bei den hohen Beimengungen war jedoch festzustellen, daß die Tiere nicht mehr fraßen, schnell abmagerten und einige Tiere sogar eingingen. Aus diesem Grunde wurde die Dosis des Thioacetamids wieder herabgesetzt, und es stellte sich auf Grund der histologischen Befunde heraus, daß eine Dosis von 40 mg Thioacetamid pro 100 g Grundfutter genügte, um einen Leberschaden zu erzeugen.

Die Vorversuche dauerten ungefähr drei Monate. Während dieser Zeit wurden die histochemischen und geweblichen Veränderungen des Lebergewebes der Versuchstiere geprüft. In Abständen von zehn bis vierzehn Tagen wurden jeweils einige Tiere getötet, die Leber herauspräpariert und histologische Präparate angefertigt. Die histologischen Befunde zeigten die typischen Bilder der Frühveränderungen des Lebergewebes bei Leberparenchymschaden bis zur späteren Ausbildung einer Leberzirrhose.

2. Versuchsanordnung des Hauptversuches

Der Hauptversuch wurde ebenfalls mit Wistar-Ratten durchgeführt. 27 männliche und weibliche Tiere wurden für die Versuchsgruppe ausgewählt und 17 männliche und weibliche Tiere dienten der Kontrolle (Gruppe II). Die Kiefer von acht Tieren konnten bei der Auswertung der histologischen Präparate

nicht berücksichtigt werden, da ein Fehler beim Entkalken der Kieferknochen unterlaufen war. Es blieben also die Kiefer von 19 durch Thioacetamid geschädigten Ratten für die histologischen Untersuchungen übrig.

Die Ratten waren vier Monate alt, also ausgewachsene Tiere. Der Gesundheits- und Ernährungszustand war gut, so daß eine Disposition für parodontale Schäden durch Ernährungsstörungen nicht vorliegen konnte. Da es sich um ausgewachsene Versuchstiere handelte, war auch die Möglichkeit ausgeschaltet, daß es sich um parodontale Veränderungen handeln konnte, die infolge von Entwicklungsstörungen bereits beim jugendlichen Tier in Erscheinung getreten waren und sich bis in das Alter des erwachsenen Tieres erhalten hätten.

Das Futter setzte sich wie folgt zusammen:

55 %	Gerstenschrot
12 %	Puderzucker
8 %	Vollmilchpulver
15 %	Fischmehl
10 %	Mondamin

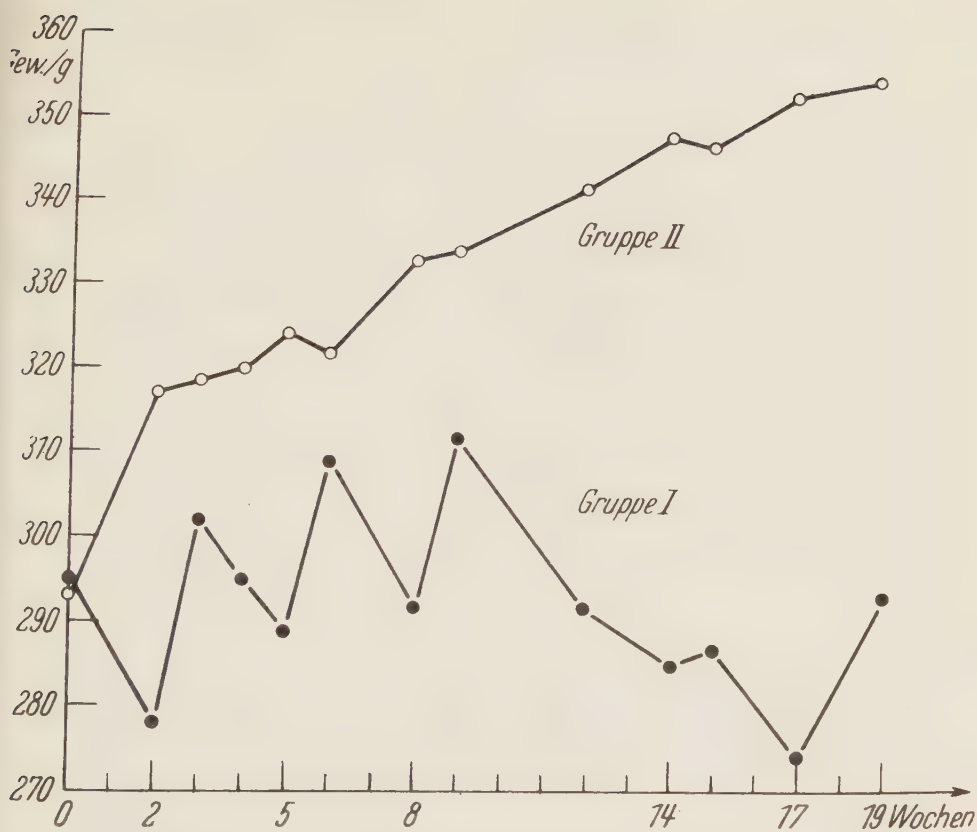
Die Gruppe I bekam zusätzlich 40 mg Thioacetamid in 100 g Grundfutter, welches mit Mondamin verrieben wurde. Während der Versuchsdauer wurden die Ratten in Abständen von einer Woche bis zu vierzehn Tagen gewogen.

Starker Gewichtsabfall veranlaßte dazu, in den ersten neun Wochen, nach jeweils vierzehn Tagen, eine Woche lang nur das Grundfutter zu verabreichen, um die Tiere am Leben zu erhalten.

Um einer Adaption der Leberzelle an das Thioacetamid, wie es auch Rüttner und Mitarbeiter (26) angegeben haben, entgegenzuwirken, wurde in den letzten vier Lebenswochen die Menge des Thioacetamids auf 60 mg% Grundfutter erhöht, damit ein ausreichender Leberschaden manifest wird.

Nach einer Versuchsdauer von 134 Tagen wurden die Ratten beider Gruppen getötet. Die Ober- und Unterkiefer, sowie Leber und Femora herauspräpariert und histologisch untersucht.

Mittels Gefrierschnitt und Hämatoxilin-Eosin-Färbung wurden die histologischen Präparate der Ober- und Unterkiefer angefertigt. Für die Herstellung der histologischen Knochenpräparate aus den Femora wurde die Paraffineinbettungsmethode angewandt und gleichfalls Hämatoxilin-Eosin-Färbung durchgeführt. Die Leber ist nach beiden oben angegebenen Methoden geschnitten worden. Hämatoxilin-Eosin-Färbung, Fettfärbung mit Sudan III und Glykogenfärbung nach



Gewichtskurve der Ratten (σ und φ) der Gruppe I und II.

Best wurde bei den Leberpräparaten angewandt. Letztere sollten der Feststellung einer histochemischen Veränderung der Leber dienen. Zur Darstellung der Leberzirrhose wurde die Bindegewebsfärbung nach von Gieson ausgeführt.

3. Ergebnisse des Hauptversuches

a. Makroskopische Befunde von Leber und Kieferknochen

Die Gewichtskurve der Tiere von Gruppe II (Kontrollgruppe) läßt ein stetiges Ansteigen des Körpergewichtes erkennen, während bei den Tieren der Versuchsgruppe (Gruppe I) keine Gewichtszunahme zu verzeichnen war.

Gruppe	Anfangs-	Gewichte		End-	Bemerkungen
		♂ u. ♀	MW in g		
I	295	± 14,24	293	± 12,57	Auffälliger Unterschied im Endgewicht der Gruppe I und II
II	293	± 14,30	355	± 19,86	

Tabelle 1: Anfangs- und Endgewichte der Tiere.

Die herauspräparierte Leber der Gruppe I (Versuchsgruppe) unterschied sich in der Beschaffenheit der Oberfläche und in ihrer Größe deutlich von der der Kontrollgruppe. Die Leber der Versuchsgruppe hatte eine bräunlich-gelbe Farbe, die Oberfläche war knotig und ihr Ausmaß deutlich größer als bei Gruppe II (Kontrollgruppe).

Der makroskopische Befund der marginalen Gingiva ließ bei neun Tieren von insgesamt neunzehn zur Auswertung gekommenen Versuchstieren eine Entzündung des Zahnfleischsaumes erkennen, wobei bei acht von ihnen gleichzeitig Taschenbildung festzustellen war. Bei drei Tieren war eine starke Lockerung der Zähne eingetreten.

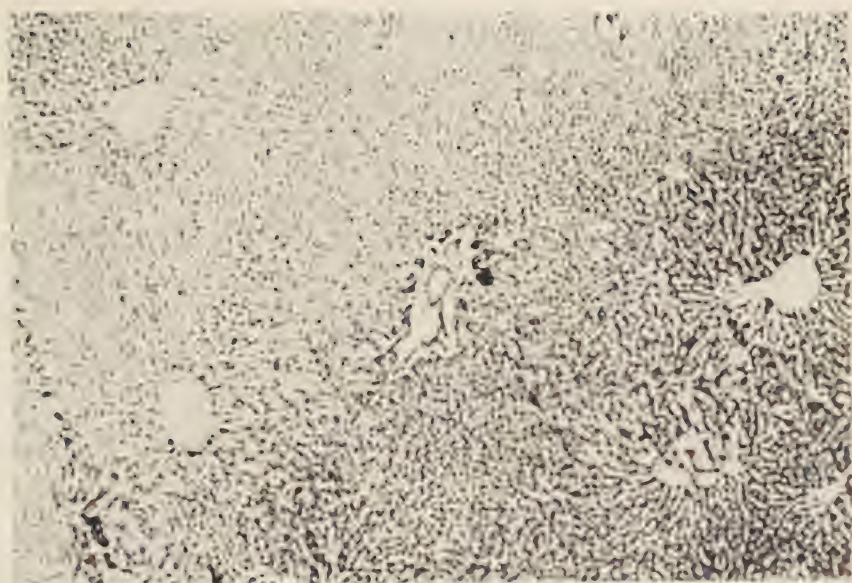
b. Mikroskopische Befunde der Leber und Femora

α. Histochemische Befunde der Leber:

Die histochemischen Veränderungen der Leber sind nach 134 Tagen Lebensdauer der Tiere nicht mehr so deutlich erfaßbar, da bereits der zirrhotische Umbau begonnen hat (siehe auch Kapitel 7 im literarischen Teil).

Abbildung 1: Gruppe II, gesunde Rattenleber in der Vergrößerung 1 : 4.
HE-Färbung.

Abbildung 2: Gruppe II, gesunde Rattenleber in der Vergrößerung 1 : 10.
HE-Färbung.



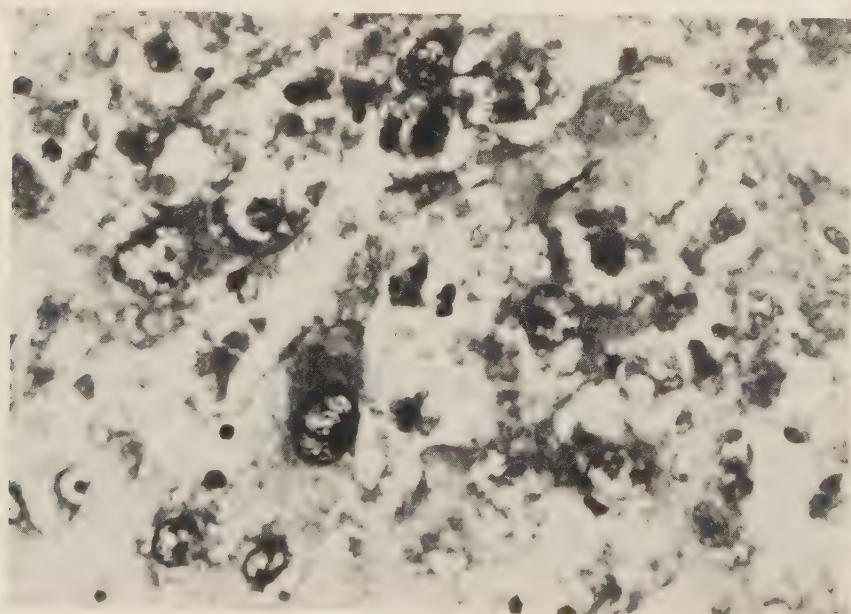
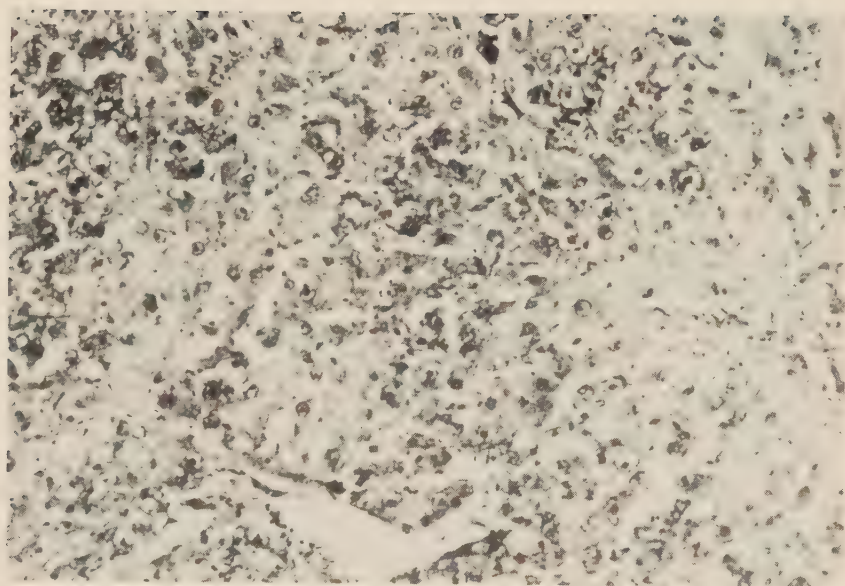


Abbildung 3: Gruppe I, durch Thioacetamid geschädigte Rattenleber in der Vergrößerung 1: 10. HE-Färbung.

Abbildung 4: Gruppe I, durch Thioacetamid geschädigte Rattenleber, Schwellung und Polymorphie der Kerne. Vergrößerung 1: 25. HE-Färbung.

In den mit Sudan III gefärbten Präparaten ist eine herdförmige, unregelmäßige Verfettung zu erkennen, die sich vorwiegend in der peripheren Zone ausbreitet.

Das Glykogen ist diffus verteilt. Der Lappchenrand ist glykogenfrei.

ß. Histologischer Befund der Leber und Femora:

Um einen Eindruck von der Beschaffenheit einer gesunden Rattenleber zu bekommen, sei auf Abbildung 1 verwiesen. Hier ist die strahlenförmige Anordnung der Leberzelle um die Zentralvene zu erkennen. Die einzelnen Acini sind nicht durch bindegewebige Septen getrennt. In den periportal Feldern liegen die Vena interlobularis, die Arteria hepatica und Gallengänge.

Abbildung 2 zeigt die gesunde Rattenleber in einer Vergrößerung 1:10.

Das histologische Bild der geschädigten Rattenleber offenbart ein völlig anderes Aussehen als die gesunde Leber, wie Abbildung 3 zeigt.

Die Präparate weisen umfangreiche Nekrosen auf. Die nicht von der Nekrose befallenen Leberzellen sind völlig in ihrer Struktur verändert. Auffällig ist die Kernschwellung mit enormer Veränderung der Kernkörperchen. In den Randbezirken der Acini ist die Polymorphie der Kerne besonders deutlich. Die Zellen weisen zwei, drei und mehr Kerne auf. Die Regeneration der Leberzellen nimmt ebenfalls von den Randgebieten ihren Ausgang.

Die Abbildung 4 zeigt Leberzellen mit zahlreichen Kernen. Auch die Anzahl der Kernkörperchen ist vermehrt.

Bei anderen Präparaten sind Gallengangswucherungen zu erkennen. Fremdkörperriesenzellen sind eingelagert. Eine Schrumpfung des Lebergewebes ist eingetreten. An der Peripherie sind hepatozelluläre Regenerate zu beobachten. Die Gallengangswucherungen veranschaulicht Abbildung 5.

Einige Präparate zeigen den fortgeschrittenen zirrhotischen Umbau des Leberparenchyms durch starke bindegewebige Einwucherungen, wie es in der Abbildung 6 zu sehen ist.

Die histo-pathologische Betrachtung der Femora bei der Thioacetamidvergiftung ergab keinen eindeutigen Befund gegenüber der Kontrollgruppe. Die Dicke der Säulenknorpel ist an der Knochenknorpelgrenze etwas geringer als normal.

Veränderung des gingivalen Saumes Parodontitis marg.chron.progr. Tierbez. der Papille												Bemerkungen		
OK			UK			OK			UK					
Nr.	M1	M2	M3	M1	M2	M3	M1	M2	M3	M1	M2	M3		
2										++	++		Gruppe I	
2		+												linke Kieferhälfte
4			+											rechte Kieferhälfte
4														linke Kieferhälfte
5														rechte Kieferhälfte
7		+												linke Kieferhälfte
9											++			rechte Kieferhälfte
10	+								++					linke Kieferhälfte
11										++	+++	+++		linke Kieferhälfte
11									++					rechte Kieferhälfte
11	+								++				rechte Kieferhälfte	
11											++	+++	linke Kieferhälfte	
14									++				linke Kieferhälfte	
14													rechte Kieferhälfte	
14													rechte Kieferhälfte	
14	+								++				rechte Kieferhälfte	
19									++				rechte Kieferhälfte	
23										++	++		Gruppe II	
24										++				linke Kieferhälfte
26														linke Kieferhälfte
26														rechte Kieferhälfte
27		+												rechte Kieferhälfte
33		+											rechte Kieferhälfte	
+ Oberflächliche Form (Läsion des gingivalen Saumes bzw. der Papille.) ++ Mittlere Form (Epitheltiefenwachstum bis etwa Mitte der Wurzel.) +++ Profunde Form (Epitheltiefenwachstum reicht etwa bis zum Apex.)														

Tabelle 2: Ergebnisse der histologischen Untersuchungen am Parodontium der Rattenkiefer von Gruppe I und II.

c. Histo-pathologischer Befund der Ober- und Unterkiefer

Die Auswertung der histologischen Präparate der Versuchsgruppe (19 Tiere wurden ausgewertet) hat gezeigt, daß bei acht Tieren eine Parodontitis marginalis chronica progressiva vorhanden ist. Davon konnte bei vier Tieren eine histologische Veränderung des Parodontiums in mehreren Kieferhälften nachgewiesen werden. Bei acht Tieren waren insgesamt 15 Kieferhälften befallen. Eine besondere Bevorzugung des Unter- oder Oberkiefers bei der Parodontitis marginalis chronica progressiva trat nicht in Erscheinung. Von 15 Kieferhälften ist achtmal ein Epitheltiefenwachstum bis zum Apex oder bis zur Hälfte der Wurzelspitze im Unterkiefer beobachtet worden, siebenmal im Oberkiefer. Jedoch sind im Ober- wie im Unterkiefer die zweiten Molaren am anfälligsten gewesen. Eine oberflächliche Läsion des gingivalen Saumes wurde in fünf Fällen ermittelt, wobei aber vier Tiere gleichzeitig in anderen Kieferabschnitten an profunder Parodontitis erkrankt waren.

Die Kontrollgruppe (17 Tiere) wies in drei Fällen eine Veränderung der marginalen Gingiva auf. Zwei Präparate zeigten eine Parodontitis marginalis progressiva mittlerer Form. Bei keinem dieser Tiere ist eine Läsion des Epithels in mehreren Kieferabschnitten entdeckt worden. Siehe Tabelle 2 nach S.20.

Die Abbildung 7 zeigt eine Übersicht eines Rattenkiefers mit gesunden parodontalen Verhältnissen. Das Epithel verläuft bis zur Schmelz-Zementgrenze. Die subepithelialen Periodontalfasern zeigen einen regelrechten Verlauf. Das Zement hat eine glatte Oberfläche, und die Knochenstruktur der interdentalen und interradiulären Septen weist keine Besonderheiten auf. Die Abbildung 8 stellt das gleiche Präparat in der Vergrößerung 1: 10 dar.

In der Abbildung 9 wird die oberflächliche Form der Parodontitis marginalis, die Läsion des gingivalen Saumes, veranschaulicht. Das Epithel der Papille hat eine Einrißstelle, und der Epithelansatz am zweiten Molaren ist unterbrochen. Die Oberfläche des Zements an dieser Stelle scheint aufgelockert. Der Verlauf der subepithelialen Fasern ist unterbrochen, während die supraalveolären Fasern noch regulär im Zement inserieren. Ein Knochenabbau vertikaler oder horizontaler Art ist nicht nachweisbar. Reichlich sind Entzündungszellen vorhanden.

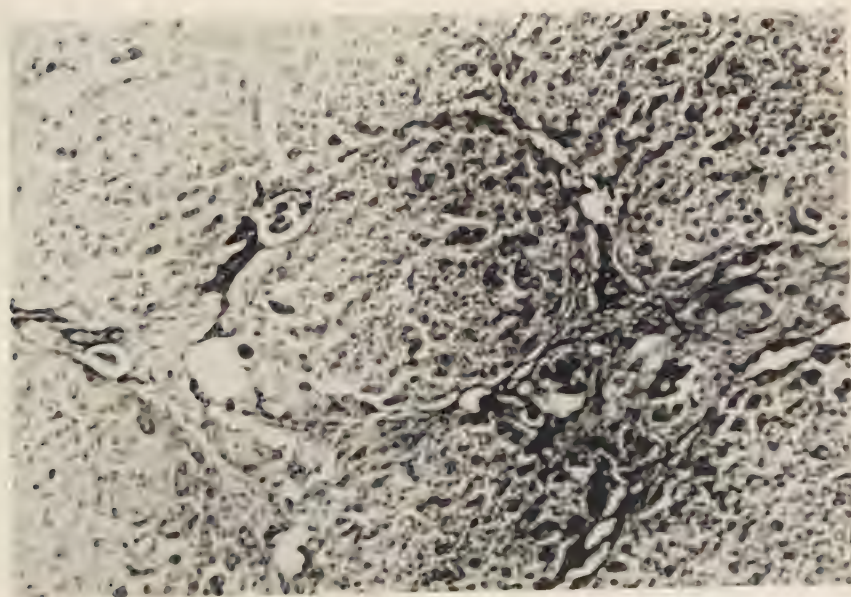
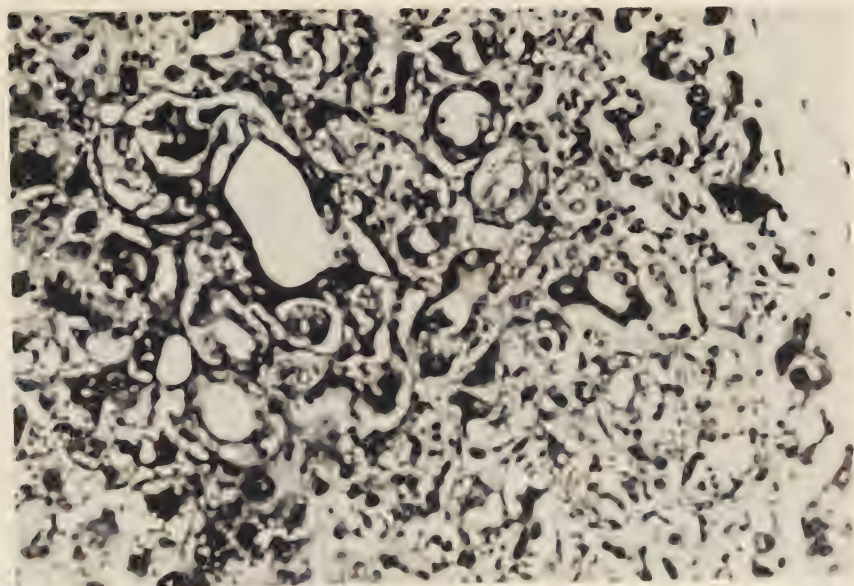
Die Abbildung 10 zeigt das gleiche Präparat in der Vergrößerung 1: 10.

Eine Parodontitis chronica progressiva offenbart sich in folgenden Bildern:

In der Übersichtsaufnahme der Abbildung 11 ist distal am zweiten Molaren

Abbildung 5: Gruppe I, durch Thioacetamid geschädigte Rattenleber. Gallengangsproliferationen. Vergrößerung 1 : 10. HE-Färbung.

Abbildung 6: Gruppe I, durch Thioacetamid geschädigte Rattenleber, zirrhotischer Umbau. Vergrößerung 1 : 4. Bindegewebsfärbung nach van Gieson.



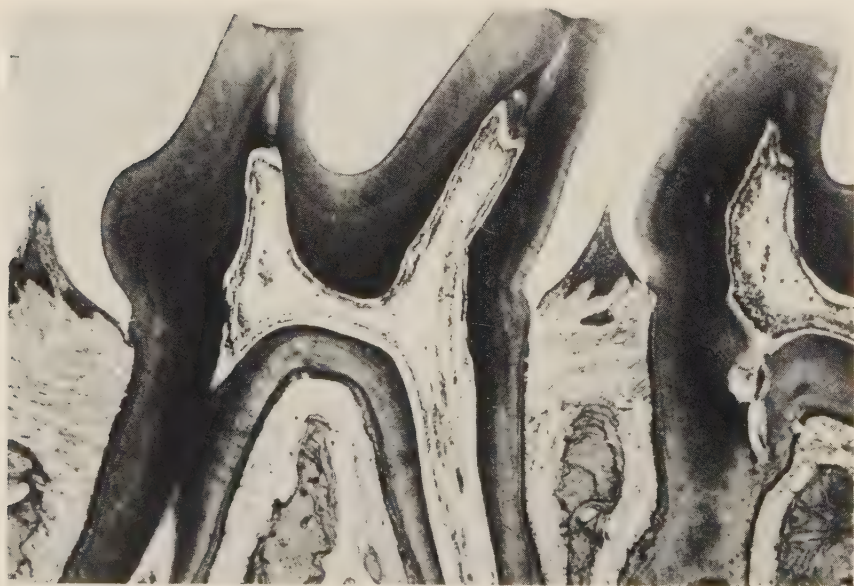
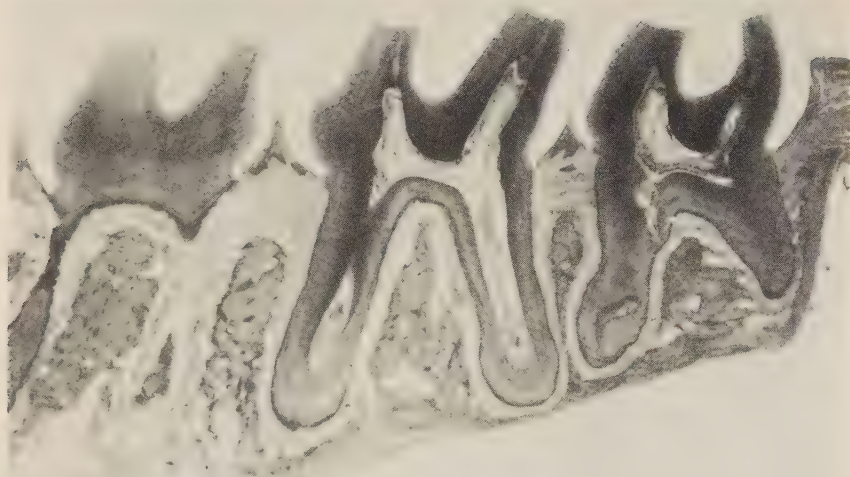
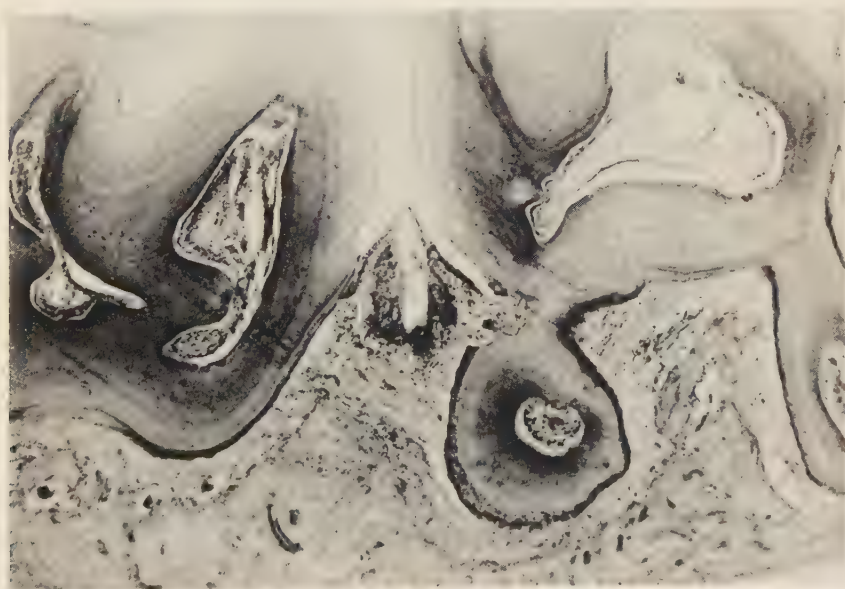
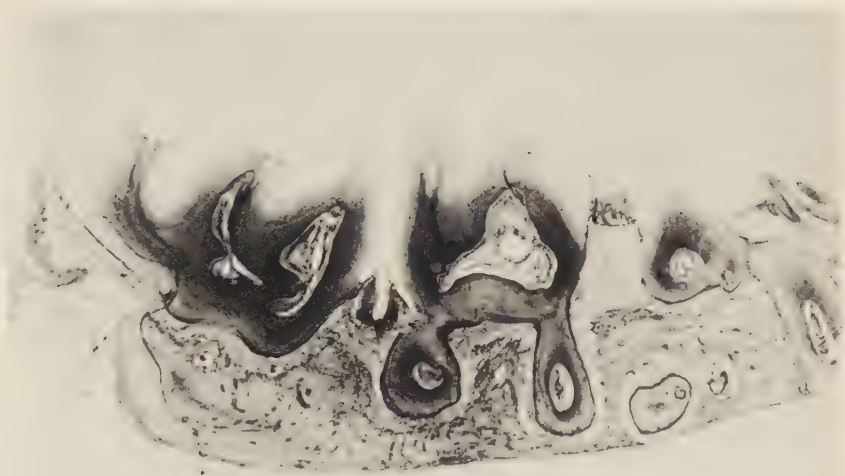


Abbildung 7: Gruppe II, normales Parodontium des Rattenkiefers in der Vergrößerung 1: 4. HE-Färbung.

Abbildung 8: Gruppe II, normales Parodontium des Rattenkiefers in der Vergrößerung 1: 10. HE-Färbung.

Abbildung 9: Gruppe I, oberflächliche Form, Läsion des gingivalen Saumes am Rattenkiefer in der Vergrößerung 1 : 4. HE-Färbung.

Abbildung 10: Gruppe I, oberflächliche Form, Läsion des gingivalen Saumes am Rattenkiefer in der Vergrößerung 1 : 10. HE-Färbung.



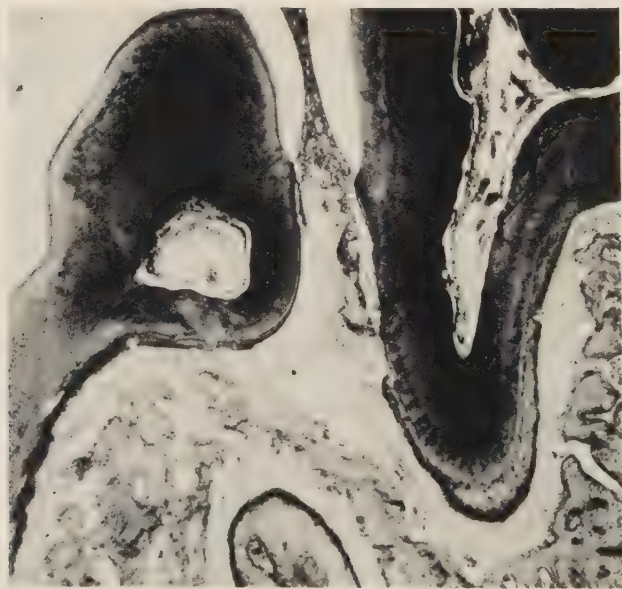
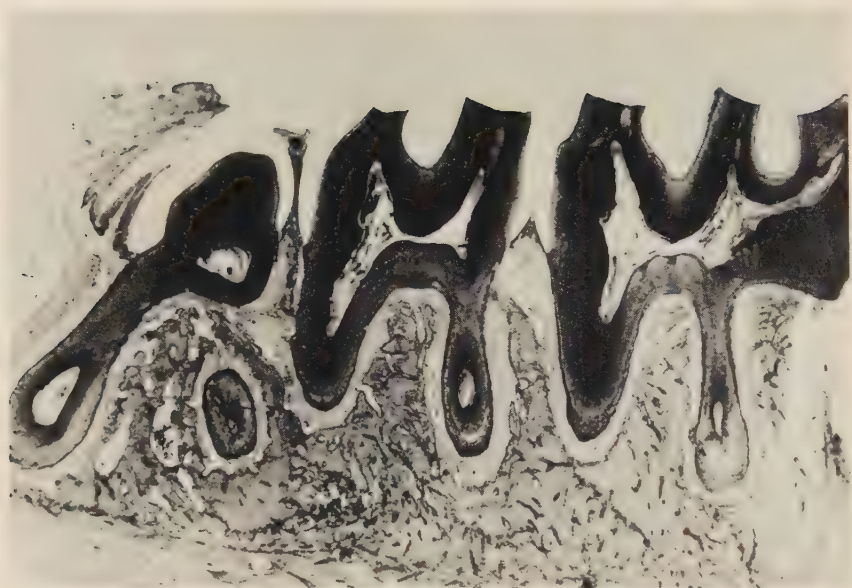
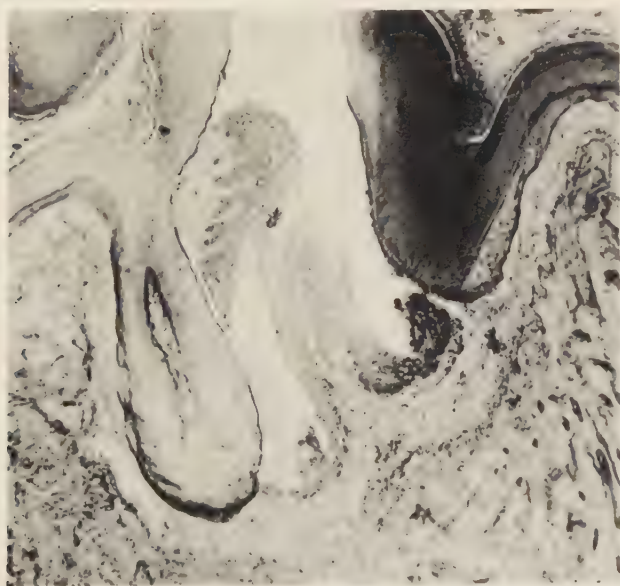
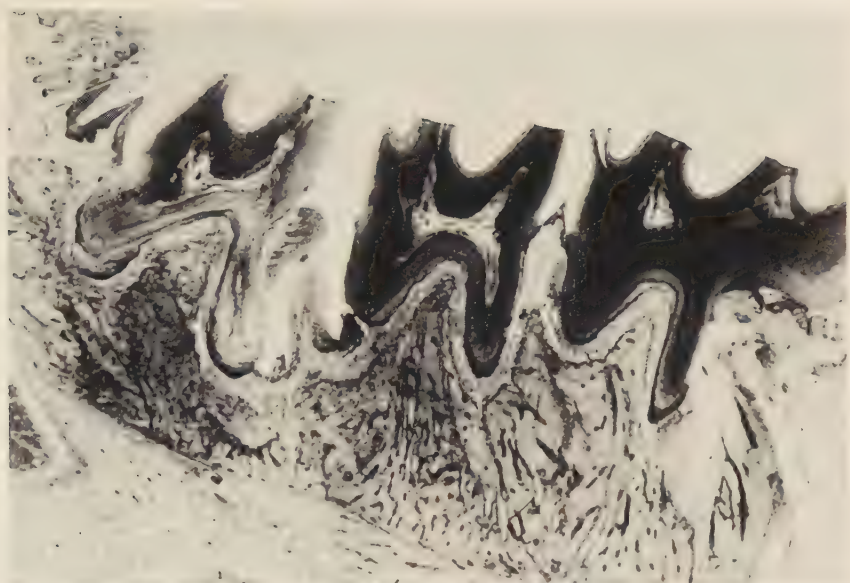


Abbildung 11: Gruppe I, Parodontitis marginalis chronica progressiva am Rattenkiefer in der Vergrößerung 1 : 4. HE-Färbung.

Abbildung 12: Parodontitis marginalis chronica progressiva am Rattenkiefer in der Vergrößerung 1 : 10. HE-Färbung.

Abbildung 13: Gruppe I, Parodontitis marginalis chronica progressiva am Rattenkiefer in der Vergrößerung 1 : 4. HE-Färbung.

Abbildung 14: Gruppe I, Parodontitis marginalis chronica progressiva am Rattenkiefer in der Vergrößerung 1 : 10. HE-Färbung.





deutlich das Tiefenwachstum des Epithels zu erkennen. Es besteht eine Tasche, die etwa bis zur Hälfte der Wurzel reicht. Das Zement ist teilweise zerstört. Eine Einschmelzung des interdentalen Septums marginalwärts hat begonnen. Auch an diesen Präparaten ist die entzündliche Infiltration nachweisbar.

Die Abbildung 12 in der Vergrößerung 1: 10 verdeutlicht obigen Befund. Besser erkennbar ist hier die Zerstörung des Zements, die über die Taschentiefe hinausreicht.

Die Bilder 13 und 14 zeigen eine Parodontitis marginalis stärksten Ausmaßes. Das Epithel ist bis zum Apex vorgewandert. Tiefe Taschen, ebenfalls bis zum Apex reichend, sind entstanden. Die Oberfläche des Epithels und des Zements ist aufgelockert. Der Alveolarknochen zwischen dem zweiten und dritten Molaren ist aufgelöst. Die sehr reichliche, zellige Infiltration im periapikalen Gewebe ist auffällig.

III. DISKUSSION

Bei Durchsicht der Literatur war festzustellen, daß sich viele Autoren mit Untersuchungen über den ätiologischen Zusammenhang zwischen Störungen innerer Sekretion und Parodontopathien befaßt haben. Ebenfalls wird darauf hingewiesen, daß bei klinischen Untersuchungen von Leberkranken häufig gleichzeitig parodontale Schäden beobachtet worden sind. Diese Befunde lassen die Vermutung zu, daß Störungen innerer Sekretion und Leberparenchymschäden, mit den daraus folgenden Stoffwechselstörungen in einigen Fällen für die Entstehung der Erkrankung des Parodontiums verantwortlich gemacht werden können. Durch tierexperimentelle Beobachtungen einen Zusammenhang zwischen Leberparenchymschaden und Parodontopathien zu suchen, lag nahe. In dem Kapitel über die Physiologie und physiologische Chemie der Leber sind die von einer gesunden Leber im Organismus zu erfüllenden Aufgaben beschrieben worden. Der Ablauf der chemischen Reaktionen im Lebergewebe wird durch Fermente, die zum Teil in der Leber entstehen und durch Hormone, die die Inkretdrüsen sezernieren, gesteuert. Es besteht also eine funktionelle Einheit des gesamten Stoffwechsels.

In einem Versuch an Wistar-Ratten konnte durch die Verfütterung von Thioacetamid eine Leberparenchymschädigung hervorgerufen werden. Die histologischen Bilder der Rattenleber mit umfangreichen Nekrosen, Gallengangswucherungen und bindegewebigen Einwucherungen haben die schweren Zer-

störungen dieses Organs bewiesen, die wiederum nicht ohne einen Einfluß auf das Stoffwechselgeschehen bleiben können.

Die histologische Beschaffenheit des Parodontiums, insonderheit die des Epithelansatzes, die Verbindung von Epithel und Hartschmelze, stellt etwas Außergewöhnliches im Organismus dar. Es ist zu erwarten, daß dieses schon unter physiologischen Verhältnissen anfällige Organ auf Störungen von seiten des Stoffwechsels oder hormonaler Dysfunktion besonders in Mitleidenschaft gezogen werden kann.

Bei der Untersuchung der Kieferknochen ist eine pathologische Veränderung des Parodontiums festgestellt worden. Bemerkenswert ist das alleinige Auftreten einer Parodontitis chronica progressiva, während die dystrophische Form nicht beobachtet werden konnte.

Bei der Kontrollgruppe (II) ist, wie die Tabelle 2 nach S. 20 veranschaulicht, in einigen Fällen eine Läsion des Zahnfleischsaumes zu verzeichnen. Auffällig ist jedoch, daß sich nur in zwei Fällen aus dieser oberflächlichen Verletzung des Epithels eine beginnende progressive Parodontitis entwickelt hat, wobei die histologischen Bilder nicht die starken Zerstörungen aufweisen, wie bei der Versuchsgruppe. Bei der Versuchsgruppe hingegen ist in mehreren Fällen (insgesamt 15 Kieferhälften) der progressive Charakter der Parodontitis chronica bewiesen worden und dieses in mehreren Kieferabschnitten bei einem Tier. Nur bei einem Versuchstier der Gruppe I handelt es sich um eine oberflächliche Läsion des Zahnfleischsaumes, die nicht zu einer Parodontitis chronica progressiva geführt hat.

Wenn auch tierexperimentelle Untersuchungen nicht immer und ohne Vorbehalt auf den Menschen übertragen werden können, lassen wohl die bei der histologischen Auswertung festgestellten pathologischen Veränderungen des Parodontiums die Vermutung zu, daß eine Lebererkrankung mit ihren Auswirkungen auf den Stoffwechsel, mindestens in einigen Fällen, eine Parodontitis marginalis chronica progressiva auslösen bzw. fördern kann.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend wird ein kurzer geschichtlicher Abriß über Daten auf dem Gebiet der Erforschung der Parodontopathien gegeben und auf die Aufgabenstellung, nämlich einen ätiologischen Zusammenhang zwischen Hepatopathien und Parodontopathien zu untersuchen, hingewiesen.

Bevor auf die pathologischen Veränderungen des Parodontiums bei den Parodontopathien eingegangen wurde, ist die normale Histologie des Parodontiums beschrieben worden.

In dem Abschnitt über die Ätiologie der Parodontopathien sind die endogenen Faktoren aufgezeigt, die von einigen Autoren mit dem Geschehen der Erkrankung des Zahnhalteapparates in Zusammenhang gebracht worden sind. Störungen im hormonalen Gleichgewicht können, wie einige klinische Untersuchungen beweisen, eine Parodontitis chronica oder auch eine Parodontose auslösen. Jedoch ist nicht eine Drüse allein für die Erkrankung am Zahnhalteapparat verantwortlich zu machen, da die Dysfunktion einer Drüse eine anormale Funktion einer anderen hervorruft und schwere Stoffwechselstörungen zur Folge hat.

Ein bedeutendes Organ, welches in fast alle Stoffwechselfunktionen eingreift, ist die Leber. Auch hier konnten auf Grund klinischer Beobachtungen in mehreren Fällen gleichzeitiges Auftreten von Hepatopathien und Parodontopathien festgestellt werden. Die histochemischen und histopathologischen Veränderungen der Rattenleber durch Verabfolgung von Thioacetamid werden im Kapitel 7 behandelt. Die durch Thioacetamid hervorgerufene Leberzirrhose der Ratte hat weitgehende Ähnlichkeit mit der menschlichen Laennec'schen Leberzirrhose.

Wie anfangs erwähnt, sollte nach einem ätiologischen Zusammenhang zwischen Lebererkrankungen und Parodontopathien gesucht werden.

Durch die Verfütterung von Thioacetamid wurde bei 27 Wistar-Ratten eine Leberparenchymschädigung hervorgerufen. 17 Tiere dienten der Kontrolle. Nach Beendigung des Versuches, nach 134 Tagen, wurden die Tiere beider Gruppen getötet. Ober- und Unterkiefer, Leber und Femora wurden histologisch untersucht.

Makroskopisch wiesen die Kiefer von acht Tieren, insgesamt 15 Kieferhälften, Lockerung der Zähne und Taschenbildung auf, im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Die herauspräparierte Leber der Versuchsgruppe unterschied sich ebenfalls schon makroskopisch von der der Kontrollgruppe durch ihre körnige Oberfläche und fahlgelbe Farbe.

Bei der histologischen Untersuchung der geschädigten Rattenleber konnten umfangreiche Nekrosen festgestellt werden, aufgeblähte, vielkernige Zellen bewiesen ebenfalls die pathologischen Veränderungen. Pseudogallengänge bestätigten den Beginn der Zirrhose. Durch bindegewebige Einlagerungen hat der zirrhotische Umbau endgültig stattgefunden.

Die Betrachtung der histologischen Bilder der Ober- und Unterkiefer hat in mehreren Fällen das Bild einer Parodontitis chronica progressiva gezeigt. Das Tiefenwachstum des Epithels ist bei einigen Tieren bis zum Apex vorgeschritten, horizontaler Knochenabbau hat stattgefunden und Entzündungsstellen sind reichlich nachweisbar.

An den Kiefern der Kontrollgruppe hat sich aus der in einigen Fällen gefundenen oberflächlichen Läsion des Zahnfleischsaumes in zwei Fällen eine Parodontitis chronica entwickelt.

An den Femora war keine auffällige Veränderung des Knochens nachweisbar.

V. LITERATURVERZEICHNIS

1. Beyeler, K.: Die ätiologischen Grundlagen der Parodontopathien.
Schweiz.Mschr.Zahnhk. 69, 285 (1959)
2. Boenheim, F.: Über Leberfunktionsprüfungen bei Parodontose.
Zahnärztl.Rdsch. 40, 1449 (1931)
3. Breuer, K.: Leberfunktionsprüfungen bei Erkrankungen des Parodontiums.
Schweiz.Mschr.Zahnhk. 44, 274 (1934)
4. Brodehl, J.: Thioacetamid in der experimentellen Leberforschung.
Klin.Wschr. 39, 956 (1961)
5. Destro, G.: Leberschädigungen und Zahnfleischerkrankungen.
Minerva Stomat. 9, 843 (1960)
6. Euler, H.: Historischer Überblick im Wandel der Auffassung der marginalen Parodontopathien.
Dt.Stomat. 7, 138 (1957)
7. Fischer, A.: Physiologie und experimentelle Pathologie der Leber.
Akademie-Verlag Berlin, 1959, S.57 u.129
8. Fröhlich, E.: Ein Beitrag zur Morphologie des parodontalen Schwundvorganges.
Dt.zahnärztl.Z. 3, 187 (1948)
9. Gehlhans, K.: Über die Beziehungen zwischen den Erkrankungen des Magens und des Duodenums.
Med.Inaug.Diss. Düsseldorf 1956
10. Gins, A.H.: Übertragbare Zahnfleischentzündung und ihre Bekämpfung.
Dt.Gesundh.-Wes. 1, 8 (1946)
11. Gottlieb, B.: Der Epithelansatz am Zahn.
Dt.Mschr.Zahnheilk. 39, 142 (1921)
12. Greve, Ch.: Wer beschrieb zuerst die Parodontitis?
Dt.zahnärztl.Z. 8, 820 (1953)
13. Gupta, D.N.: Nodular cirrhosis and metastasing tumors produced in the liver of rats by prolonged feeding with Thioacetamide.
J.Path.Bact. 72, 415 (1956)

14. Hägler, W.: Diabetes und ärztliche Praxis.
Schweiz.Mschr.Zahnhk. 69, 1 (1959)
15. Harndt, E.: Leitfaden der Zahnbetterkrankungen.
Carl Hanser-Verlag, München 1950, S.49
16. Häupl, K.: Mikroskopische Befunde bei der Gingivitis und
bei den durch sie bedingten Veränderungen der
Alveolarkuppe, nebst einigen Bemerkungen zur
sogenannten Alveolarpyorrhoe.
Vjschr.Zahnheilk. 41, 1 (1925)
17. Held, A.J. und H. Dubois-Ferriere:
Stomatologische und allgemeine Untersuchungen
an 100 Fällen von Parodontolysen.
Öst.Z.Stomat. 49, 542 (1952)
18. Heyden, P.: Das Parodontium bei Diabetes mellitus.
Dt.Zahn-Mund-Kieferheilk. m. Zbl.Zahnhk. 23,
97 u. 203 (1955)
19. Hulin, Ch.: Les parodontose pyrrhéique.
Parodontologie 2, 54 (1947)
20. Hoff, F.: Das vegetative Nervensystem im Rahmen der
gesamten vegetativen Steuerung.
Dtsch.med.Wschr. 70, 87 (1944)
21. Kluczka, J.: Exogene und endogene Faktoren bei der Para-
dentose.
Zahnärztl.Welt/Reform 6, 104 (1951) u. 126
22. Mathis, H.: Die sogenannte Paradentose.
Urban u. Schwarzenberg, Wien, 1948, S.174
23. Meyer, W.: Lehrbuch der normalen Histologie und Entwick-
lungsgeschichte der Zähne des Menschen.
Carl Hanser-Verlag, München 1952, S.83-84
24. Mühlemann, R.: Das weibliche Parodont unter dem Einfluß ge-
schlechtsspezifischer Hormone.
Stoma 5, 3 (1952)
25. Parma, C.: Der endogene Faktor in der Ätiologie der Parodon-
tosen.
Stomat. 40, 113 (1943)
26. Rüttner, J., R.Rondez und R. Gassmann:
Histochemische Untersuchungen an der toxisch
geschädigten Rattenleber.
Schweiz.Z.Path.Bakt. 22, 294 (1959)

27. Rüttner, J. und R. Rondez:
Zur formalen Genese der Thioacetamidvergiftung der Ratte.
Path. und Microbiol. 23, 113 (1960)
28. Sachs, H., H. Bäumer und G. Menkhaus:
Untersuchungen zur Giftwirkung des Thioacetamid auf die Rattenleber.
Acta hepat. 6, 296 (1959)
29. Trefz, H. J.:
Eine Darstellung des Parodontoseproblems nach französischen Forschungsergebnissen unter spezieller Berücksichtigung der Therapie.
Med. Inaug. Diss. Mainz, 1952
30. Derselbe:
Ein Beitrag zur Geschichte der Parodontose.
Dt. Zahnärztl. Z. 8, 497 (1953)
31. Volinski, S. M., M. Kiseleva, R. S. Jankelewitsch und E. M. Ulitzkaja:
Die chronisch-entzündlichen Prozesse in der Mundhöhle und die Funktion der Leber.
Stomatologija, Moskwa, 6, 6 (1953)
32. Watzka, M.:
Kurzlehrbuch der Histologie und mikroskopischen Anatomie.
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1962, S. 161-166
33. Weinberger, W.:
Konstitution und Parodontose.
Zahnärztl. Rdsch. 42, 843 (1933)



Herrn Priv.-Doz. Dr. F. Rozeik möchte ich für die Überlassung des Themas zu dieser Arbeit und für seine stete Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Versuche und bei der Abfassung der Arbeit danken.

Herrn Professor Dr. J. Kluczka danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Professor Dr. M. Watzka vom Anatomischen Institut bin ich zu Dank verpflichtet für seine wohlwollende Hilfe bei der Auswertung der histologischen Präparate von Leber und Femora.



LEBENS LAUF

Am 24.9.1921 bin ich als Tochter des Angestellten Maximilian Kupffer und seiner Ehefrau Erna, geb. Kapeller, in Herford geboren und verbrachte dort meine Schulzeit.

1941 wurde mein Vater nach Graudenz versetzt. Bis zur Flucht, im Januar 1945, arbeitete ich im Kreis Graudenz und Elbing als Schulhelferin. Nach meiner Schwesternausbildung in Schwerin war ich, ebenfalls in Schwerin, als OP-Schwester tätig. Im Juli 1954 bestand ich die Sonderreifeprüfung an der Universität in Rostock und wurde im gleichen Jahr zum Studium der Zahnmedizin zugelassen. Nach 4 Semestern legte ich das medizinische Physikum und nach 6 Semestern das zahnärztliche Physikum ab. Mit dem Staatsexamen beendete ich nach 10 Semestern im Oktober 1954 das Studium der Zahnheilkunde in Rostock.

Als Assistenzärztin arbeitete ich anschließend in der Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten in Schwerin. Nach dem Verlassen der Ostzone, im August 1961, war ich als Assistentin in Privatpraxen tätig. Seit dem März 1963 bin ich als Assistentin an der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten in Mainz angestellt.





